

La physiologie de la circulation cérébrale

Physiology of cerebral circulation

Par Geneviève FLORENCE
(communication présentée le 27 mai 2004)

RÉSUMÉ

Le cerveau est incapable de faire des réserves en oxygène et glucose. Il dépend donc pour ces nutriments de l'apport sanguin c'est-à-dire de la circulation cérébrale. Cet article décrit les principales caractéristiques structurales de cette circulation, puis il fait le point sur les mécanismes des différents types de régulation de la perfusion sanguine cérébrale. Ces mécanismes assurent la circulation malgré des variations systémiques (hypercapnie, hypoxie, variation de pression de perfusion et de l'hématocrite) mais aussi lorsque la demande métabolique neuronale est augmentée. Ce dernier type de régulation ou couplage neurovasculaire est à la base de techniques utilisées en neuroimagerie fonctionnelle, qui sont brièvement explicitées. Enfin, des exemples de pathologies dans lesquelles la régulation de la circulation cérébrale est perturbée sont donnés.

Mots-clés : circulation cérébrale, anatomie, physiologie, revue.

SUMMARY

The brain is unable to store oxygen and glucose. Therefore, its source in nutrients depends wholly on the blood supply, i.e. the cerebral circulation. This article first describes the main structural features of this circulation, before reviewing the mechanisms underlying its different types of regulation. These mechanisms maintain blood flow despite systemic changes (hypercapnia, hypoxia, or changes in perfusion pressure and in haematocrit), and when the neuron metabolic demand increases. This latter type of regulation, also called neurovascular coupling, provides the basis for functional neuroimaging techniques which are briefly described. Lastly, examples of diseases associated with a disorder of the regulation of cerebral circulation are given.

Key words : cerebral circulation, anatomy, physiology, review.

(1) Vétérinaire en chef – Maître de recherches du service de santé des armées, docteur en sciences, habilité à diriger des recherches
IMASSA, Département de physiologie intégrée, BP 73, 91223 Brétigny sur Orge cedex, Tél : 01 69 23 75 47, FAX : 01 69 23 70 02, email : gflorence@imassa.fr

• INTRODUCTION

Le cerveau humain a une masse égale à environ 2 % de la masse corporelle totale mais il consomme respectivement 20 % et 25 % de la consommation totale en oxygène et en glucose. D'autre part cet organe n'a pas la capacité de stocker de l'oxygène et les réserves en glycogène sont faibles. Il est donc dépendant des apports sanguins et a besoin d'une perfusion en rapport avec ses besoins. Ainsi, le débit sanguin cérébral global (DSC) est égal à environ 15 % du débit cardiaque (soit en valeur absolue et au repos environ 50 ml/100 g et minute).

Une diminution du DSC a des conséquences fonctionnelles voire lésionnelles (figure 1). Ainsi lorsque la perfusion devient inférieure au seuil fonctionnel, l'amplitude de l'activité électrique cérébrale corticale spontanée diminue et/ou cette activité se ralentit. Lorsque le DSC décroît davantage, l'activité électrique spontanée disparaît. Enfin, lorsque la perfusion atteint le seuil lésionnel, des lésions d'infarctissement s'installent. Le seuil lésionnel dépend du temps pendant lequel la diminution de débit est appliquée. Le tissu cérébral dont la perfusion se situe entre le seuil fonctionnel

et le seuil lésionnel correspond à la « pénombre ischémique ». Il peut soit récupérer si la circulation est rétablie soit évoluer vers la nécrose si l'ischémie persiste ou si la demande métabolique excède les apports en nutriments.

Ces considérations démontrent l'importance quantitative et qualitative du DSC. L'adéquation entre la perfusion sanguine et le métabolisme cérébral est donc essentielle surtout lorsque l'homéostasie est perturbée ou lorsqu'il existe une demande métabolique (activation neuronale). Avant d'aborder les phénomènes de régulation, les caractéristiques anatomiques et histologiques de la circulation cérébrale seront abordées car elles contribuent aux particularités fonctionnelles de cette circulation locale.

• PARTICULARITÉS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES DE LA CIRCULATION CÉRÉBRALE

Organisation anatomique

Origines du système artériel cérébral (GILLIAN 1974 ; GILLIAN 1976 ; KAPOOR, KAK et SINGH, 2003)

Chez l'homme, les primates, le rat et le lapin, le sang artériel atteint le cerveau par les artères carotides internes et les artères vertébrales. Sur la face ventrale du cerveau, les artères forment un réseau complexe d'anastomoses dit cercle ou polygone de Willis.

Chez les Artiodactyles, les carotides internes ne sont pas fonctionnelles. Le cercle de Willis est surtout alimenté par des branches issues des artères carotides externes. Ces branches forment un plexus artériel dit *rete mirabile* carotidien dont le sang efférent rejoint le cercle de Willis. Selon certains auteurs, ce plexus permettrait le refroidissement du sang artériel destiné au cerveau par un système d'échanges thermiques à contre-courant avec le sang veineux drainant les fosses nasales.

Les artères carotides internes sont petites mais fonctionnelles chez le chien alors qu'elles sont oblitérées chez le chat. Chez les deux espèces, le sang cérébral provient surtout de branches des artères carotides externes. Le chat possède un *rete mirabile* externe qui se jette dans un *rete mirabile* intra-crânien. La présence d'un *rete mirabile* chez le chien est variable et il reste peu important lorsqu'il existe. En revanche, les artères vertébrales sont particulièrement développées chez cette espèce. Enfin, le chien et le chat présentent des anastomoses importantes et complexes entre les vaisseaux extra-crâniens.

Les vaisseaux artériels extra-cérébraux

Le cercle de Willis donne naissance à des artères cérébrales. Leur nombre dépend de l'espèce. Chez l'homme, elles sont au nombre de trois paires (artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures). Chez le macaque rhésus, le chien, le lapin et le rat, les artères cérébrales antérieures fusionnent en un seul vaisseau médian. Chez toutes les espèces, les artères cérébrales véhiculent le sang de la base du cerveau vers la surface du cortex cérébral.

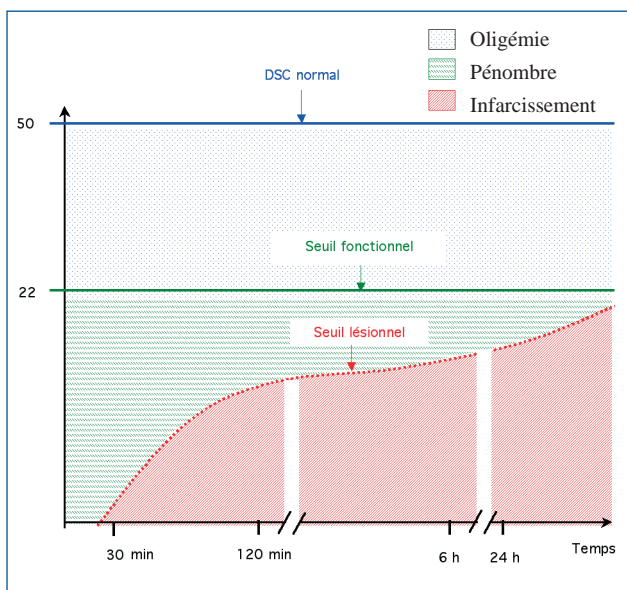


Figure 1 : Seuils de perfusion en fonction du temps d'application du débit sanguin cérébral ou DSC (modifié d'après HEISS et GRAF, 1997).

Le fonctionnement du cerveau est modifié lorsque le DSC diminue et atteint la valeur d'environ 22 ml/100 g.min qui correspond au seuil fonctionnel. Pour ce seuil, l'amplitude du tracé d'électroencéphalographie (EEG) est atténuée et/ou le tracé est ralenti. L'EEG devient plat pour des valeurs de DSC comprises entre 6 et 22 ml/100 g.min. Quand le DSC baisse davantage et atteint le seuil lésionnel, le tissu cérébral se nécrose. Le seuil lésionnel dépend du temps : il est d'environ de 10 ml/100 g.min pour un temps d'application de 1-2 h et d'environ 18 ml/100 g.min pour une ischémie permanente. Lorsque le DSC est compris entre le seuil fonctionnel et le seuil lésionnel, le tissu correspond à la « pénombre ischémique ». Cet état caractérise un tissu « silencieux » d'un point de vue électrophysiologique mais restant viable au début de l'ischémie. Si le DSC est rétabli rapidement, la pénombre ischémique évolue vers du tissu sain. En revanche si la demande métabolique du tissu est supérieure aux apports énergétiques, la nécrose s'installe.

Ces artères se ramifient en artères pie-mériennes qui cheminent parallèlement à la surface du cortex, dans l'espace sous-arachnoïdien (espace entre pie-mère et arachnoïde). Ces artères présentent de nombreuses anastomoses.

Les artères pie-mériennes émettent perpendiculairement à leur axe des artérioles pénétrantes qui se ramifient en artérioles. Sur leur trajet initial, ces vaisseaux délimitent avec la pie-mère invaginée l'espace Virchow-Robin, rempli de liquide céphalo-rachidien (LCR), qui isole les vaisseaux du tissu nerveux avoisinant (figure 2). Cet espace diminue progressivement.

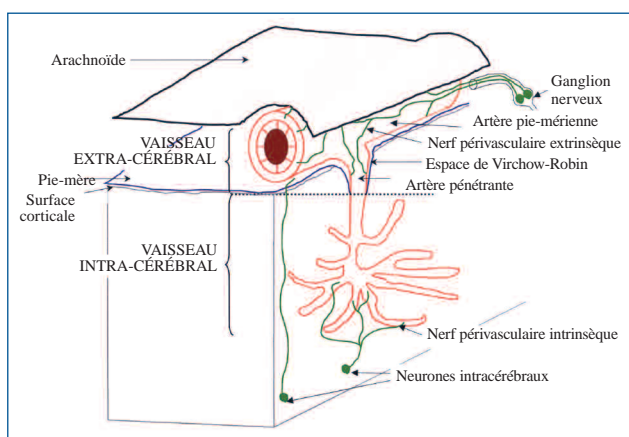


Figure 2 : Représentation schématique du système vasculaire cérébral et de ses innervations (modifié d'après COHEN et al., 1996).

Les artères cérébrales pie-mériennes et les artérioles entourées par l'espace de Virchow-Robin constituent les vaisseaux extra-cérébraux.

Les microvaisseaux intra-cérébraux ou intra-parenchymateux

Cette catégorie de vaisseaux comprend les micro-artérioles, les capillaires et les veinules. La densité des capillaires est d'autant plus élevée que le métabolisme de la structure cérébrale considérée est important. Il existe de nombreuses anastomoses entre les capillaires.

Le système veineux

L'organisation du système veineux cérébral n'est pas parallèle à celle du système artériel. Schématiquement, il existe un réseau veineux superficiel cortical et un réseau profond. Le sang veineux est drainé dans des canaux appelés sinus qui sont enchâssés dans la dure-mère.

L'organisation décrite ci-dessus montre que la présence de nombreuses anastomoses entre les différents segments vasculaires protège le SNC d'une ischémie liée à l'occlusion d'une partie de l'arbre vasculaire.

Structure des vaisseaux cérébraux

Les trois couches des vaisseaux cérébraux (DAHL, 1976)

Les artères et artérioles sont constituées de trois couches qui sont respectivement de la périphérie vers la lumière : l'adventice, la média et l'intima.

L'adventice

Elle est composée de tissu de connexion lâche dans lequel se terminent des fibres nerveuses amyéliniques. Une lame élastique externe peut être mise en évidence entre l'adventice et la média des artères cérébrales et des artères pie-mériennes.

La média

Elle est constituée de cellules musculaires lisses (CMLs), responsables de la vasomotricité. Elles sont présentes dans les artères cérébrales, les artères pie-mériennes et les artérioles et leur nombre diminue lorsque le diamètre des vaisseaux décroît. Par ailleurs des sphincters ont été mis en évidence au niveau d'artères pie-mériennes, d'artères intra-parenchymateuses et en amont des capillaires. Ces sphincters pourraient redistribuer le sang vers certaines régions. La relaxation (vasodilatation) et la contraction (vasoconstriction) de la CML nécessitent respectivement une diminution et une augmentation de la concentration intra-cellulaire en calcium ($(Ca^{2+})_i$).

L'intima

Elle est formée d'une monocouche de cellules endothéliales qui sont jointives par l'intermédiaire de jonctions serrées. Ces jonctions séparent le cerveau du sang par une barrière dite barrière hémato-encéphalique (BHE) qui assure la stabilité du milieu entourant le parenchyme cérébral. La BHE a une perméabilité sélective pour les molécules lipophiles à faible poids moléculaire et pour celles qui possèdent un transporteur spécifique. Toutefois, les capillaires de certaines régions situées près des ventricules sont fenêtrés. Les substances sanguines peuvent alors atteindre le liquide extracellulaire et les neurones. À l'inverse, les neurohormones peuvent être déversées dans le torrent circulatoire.

La couche des cellules endothéliales des capillaires est entourée par des péricytes (figure 3). Des protéines contractiles ont été mises en évidence dans les cellules endothéliales et les péricytes. Ces protéines pourraient intervenir dans le transport de vésicules de pinocytose ou jouer un rôle dans la vasomotricité. De plus, les péricytes pourraient se transformer en CMLs dans certaines conditions.

Les astrocytes

La presque totalité de la surface des capillaires entre en contact avec des prolongements d'astrocytes. Ces prolongements sont appelés pieds astrocytaires (figure 3). Les astrocytes sont couplés entre eux par l'intermédiaire de « gap junctions ».

L'existence des pieds astrocytaires et le fait que les astrocytes sont des sources potentielles de facteurs vasomoteurs ont fait penser que les astrocytes jouent un rôle dans le contrôle de la microcirculation cérébrale. Ce n'est que très récemment que la démonstration en a été faite (ZONTA et al., 2003). Les astrocytes ont aussi un rôle structural. En leur absence, les jonctions serrées de la BHE ne se forment pas et l'expression de certains transporteurs de la barrière est modifiée. Par ailleurs, les astrocytes libèrent des facteurs

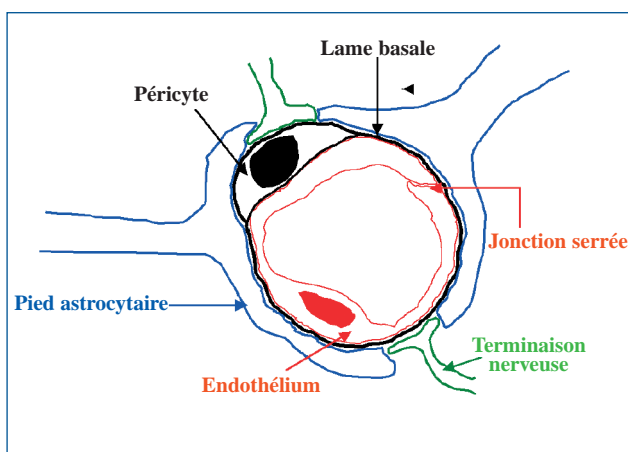


Figure 3 : Coupe transversale d'un capillaire cérébral montrant les quatre types de cellules (cellule endothéliale capillaire, péricyte, astrocyte et neurone) intervenant dans la microcirculation cérébrale.

Les cellules endothéliales forment la barrière hémato-encéphalique (BHE). La BHE assure l'homéostasie du milieu entourant le parenchyme cérébral. Les péricytes sont des cellules gliales pourvues de protéines contractiles. Les péricytes auraient un rôle dans la vasomotricité. Les astrocytes sont les cellules cérébrales non neuronales les plus nombreuses. Ils émettent des prolongements appelés « pieds astrocytaires » qui entourent les capillaires. Les astrocytes participent à la formation de la BHE. Ils ont également une fonction trophique et métabolique pour les neurones. Enfin, ils interviennent dans l'augmentation de débit sanguin cérébral associée à l'activation des neurones. Les capillaires entrent aussi en contact étroit avec des terminaisons de neurones intra-cérébraux qui participent ainsi à l'innervation intrinsèque de la circulation cérébrale.

trophiques pour les neurones. Enfin, ces cellules ont aussi une fonction métabolique puisqu'elles recapturent certains neurotransmetteurs et métabolites libérés par les neurones et que par ailleurs elles libèrent des substrats pour les neurones.

Innervation des vaisseaux cérébraux (figure 2)

Les vaisseaux cérébraux sont innervés par des neurones dont les corps cellulaires sont situés soit en dehors du système nerveux central (innervation extrinsèque) soit dans le tissu cérébral (innervation intrinsèque). Il a longtemps été admis que l'innervation des vaisseaux extra-crâniens était du type extrinsèque alors que celle des vaisseaux intra-parenchymateux était de type intrinsèque. Cette vision a été modifiée depuis qu'il a été montré que des petites artères pie-mériennes reçoivent des afférences provenant du noyau du raphé dorsal (BONVENTO *et al.*, 1991) ou des neurones corticaux (ZHANG *et al.*, 1991).

L'innervation des vaisseaux cérébraux est un phénomène complexe. En effet, la densité d'une innervation donnée dépend de l'espèce et du segment vasculaire considéré au sein d'une même espèce. D'autre part, les effets cérébrovasculaires d'un neurotransmetteur sont liés à la nature des récepteurs présents dans la paroi vasculaire. Ainsi, un même neurotransmetteur peut avoir des effets opposés. De plus, plusieurs neurotransmetteurs peuvent être libérés par une même terminaison nerveuse (colibération). Enfin, des neurotransmetteurs agissent indirectement par le biais

d'autres molécules (monoxyde d'azote ou NO par exemple) ou alors en modulant la libération d'autres neurotransmetteurs. Malgré cette complexité, les connaissances sur les deux types d'innervation ont progressé.

L'innervation extrinsèque

Cinq systèmes périphériques participent à cette innervation. Les principales caractéristiques de ces systèmes sont résumées dans le [tableau 1](#).

Le système sensoriel est la seule innervation sensitive des vaisseaux cérébraux. L'augmentation de DSC induite par la stimulation du ganglion trijumeau est due à un mécanisme réflexe. La voie afférente de ce réflexe emprunte le nerf trijumeau alors que la voie efférente passe par le système parasympathique vasodilatateur. Toutefois, après section de la voie efférente, une vasodilatation persiste du fait d'une activation antidromique du système sensoriel.

Le système dilatateur non adrénergique et non cholinergique a été longtemps dénommé ainsi car la nature biochimique du neuromédiateur n'était pas connue. Le système est appelé aujourd'hui système nitroxydérique puisque le neuromédiateur semble être le NO.

L'innervation intrinsèque

Un grand nombre d'expériences a montré que l'activation de certaines régions cérébrales induit des modifications de la perfusion sanguine. Les principales données sur l'innervation intrinsèque sont données dans le [tableau 2](#).

Malgré la complexité des caractéristiques anatomiques et histologiques de la circulation cérébrale, il est admis que les artères cérébrales et les artères pie-mériennes sont des vaisseaux résistifs qui contrôlent le DSC global alors que les microvaisseaux intra-cérébraux sont impliqués dans les ajustements locaux du DSC. De plus, on sait aujourd'hui que les capillaires participent également à la régulation de la perfusion.

• RÉGULATION DE LA CIRCULATION CÉRÉBRALE

Régulation en réponse à des variations systémiques

Variation de la composition sanguine

Capnie (revue dans TRAYSTMAN, 1997)

La pression artérielle partielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) ou capnie agit sur la circulation cérébrale de façon similaire chez les mammifères, quel que soit leur âge. Ainsi, une hypercapnie produit une dilatation des artères cérébrales et une augmentation du DSC alors que l'inverse se produit en cas d'hypocapnie ([figure 4](#)).

Les mécanismes responsables du phénomène ne sont que partiellement compris. L'hypothèse la plus ancienne est que l'hyperémie hypercapnique est due à la mise en jeu d'une innervation des vaisseaux cérébraux. Cette théorie a donné lieu à des résultats contradictoires non convaincants. La seconde hypothèse est beaucoup plus consensuelle : le

SYSTÈMES D'INNERVATION	ORIGINES DES NEURONES	NEUROTRANSMETTEURS	EFFETS CÉRÉBROVASCULAIRES	
			Lieu de la vasoconstriction	Lieu de la vasodilatation
Sympathique	Ganglion cervical supérieur Ganglion stellaire Ganglion cervical inférieur	Noradrénaline (LINCOLN, 1995)	Artères cérébrales (récepteurs α_1 - ou α_2 -adrénergiques)	Artères pie-mériennes et artérioles pénétrantes (récepteurs β_1 -adrénergiques)
		Neuropeptide Y (NPY)	Artères cérébrales (récepteurs Y_1 sur CMLs)	Artères cérébrales (récepteurs endothéliaux au NPY et production de NO)
Parasympathique (DAUPHIN et MACKENZIE, 1995)	Ganglion otique Ganglion sphéno-palatine Miniganglion de la carotide interne	Acétylcholine (Ach)		Artères cérébrales et pie-mériennes (récepteur muscarinique M5 endothélial à l'origine de la synthèse de NO endothélial qui diffuse dans la CML)
		Polypeptide Intestinal Vasoactif (VIP) Peptide Histidine Isoleucine (PHI)		Artères cérébrales et pie-mériennes (récepteurs au VIP)
Sérotoninergique (COHEN <i>et al.</i> , 1996)	Ganglion cervical supérieur Ganglion plexiforme Microglie carotidienne	Sérotonine	Artères cérébrales (récepteurs 5HT ₁ ou 5HT ₂)	
Sensoriel (MAY et GOADSBY, 1999)	Ganglion trigéminal	Peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)		Artères cérébrales et pie-mériennes (récepteurs CGRP1)
		Substance P (SP) et neurokinine A (NKA)		Artères cérébrales, artères pie-mériennes et veines (récepteurs NK1 et NK2) Effet dépendant de l'endothélium
Dilatateur non adrénergique et non cholinergique (LEE <i>et al.</i> , 2001)	Ganglion otique Ganglion sphéno-palatine Miniganglion de la carotide interne	NO (Ach, VIP, cholecystokinine (CCK) comme modulateurs)		Artères cérébrales et pie-mériennes (diffusion du NO d'origine neuronale dans la CML)
?	?	AVP (ITAKURA <i>et al.</i> , 1988)	Artères cérébrales et pie-mériennes (récepteurs V1 sur la CML)	Artères cérébrales (récepteurs V2)

Tableau 1 : Principales caractéristiques de l'innervation extrinsèque des vaisseaux cérébraux.

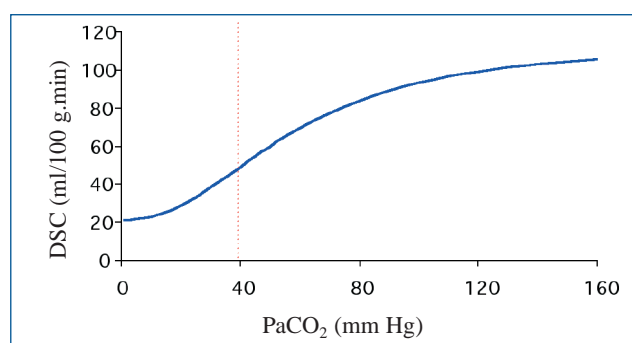


Figure 4 : Effet de la capnie ($PaCO_2$) sur la perfusion cérébrale (d'après REIVICH, 1964).

La relation entre le débit sanguin cérébral (DSC) et la pression artérielle partielle en dioxyde de carbone ou capnie est une courbe d'allure sigmoïde. En cas d'augmentation de la capnie ou hypercapnie, le DSC augmente (vasodilatation). Inversement une diminution de la capnie ou hypocapnie provoque une baisse de la perfusion sanguine (vasoconstriction).

CO_2 diffuserait dans le milieu extra-cellulaire et provoquerait l'acidification du milieu extra-cellulaire qui est nécessaire à la relaxation des vaisseaux. D'autre part, une majorité d'études a montré que l'hypercapnie induit une libération de NO d'origine neuronale. Ce neurotransmetteur ne serait toutefois pas indispensable au phénomène et agirait plutôt comme un modulateur. Le NO contrôlerait notam-

ment l'ouverture dans les CMLs d'une conductance potassique dépendant de la concentration intracellulaire en ATP (gK_{ATP}). La sortie des ions potassium induit une hyperpolarisation des cellules. Les canaux calciques dépendant du potentiel membranaire (VSCCs) se ferment alors. La (Ca^{2+})i diminue et les CMLs se relâchent. La libération de certains métabolites vasodilatateurs, comme l'adénosine et certaines prostaglandines, participe également à la réponse hypercapnique. L'adénosine est un nucléotide catabolite produit dans les cellules mais elle est aussi libérée par certaines terminaisons nerveuses (neuromodulateur). Elle provoque une vasodilatation via l'activation de récepteurs A_{2A} à l'adénosine. Les prostaglandines et la prostacycline (PGI₂) sont des molécules issues du métabolisme de l'acide arachidonique sous l'action des cyclooxygénases. La prostaglandine PGE₂ et la PGI₂ sont des molécules vasodilatatrices dont l'implication dans l'hyperémie hypercapnique dépend de l'espèce et de l'âge.

Hypoxie (revue dans PEARCE, 1995)

Lorsque la pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) diminue et atteint la valeur seuil de 50-60 mmHg, les vaisseaux cérébraux se dilatent et le DSC augmente (figure 5). L'hyperémie hypoxique permet de maintenir le débit d'oxygène au tissu cérébral (DO_2) malgré la diminution de la

NEUROTRANSMETTEURS		NEURONES À L'ORIGINE DE L'INNERVATION	EFFETS CÉRÉBROVASCULAIRES	
			Vasoconstriction	Vasodilatation
Noradrénaline (LINCOLN, 1995)		Locus coeruleus Hypothalamus		Des artères intra-cérébrales (récepteurs β -adrénergiques) ?
Acétylcholine et NO		Télencéphale basal Neurones bipolaires du cortex Noyau fastigial du cervelet se projetant sur le télencéphale basal		Des artères intra-cérébrales (récepteur muscarinique de type M5 puis libération de NO) Des artères intra-cérébrales (récepteur muscarinique et NO)
Sérotonine (COHEN <i>et al.</i> , 1996)		Noyaux dorsaux du raphé	Des artérioles intra-cérébrales (récepteurs 5HT ₁)	Des artères pie-mériennes, des artérioles pénétrantes et des artérioles intra-cérébrales (récepteurs 5HT ₂ ou 5HT ₇)
NO (ESTRADA et DEFELIPE, 1998) Acide γ -amino-butérique (GABA) (VAUCHER <i>et al.</i> , 2000)		Interneurones du cortex		Des artères intra-cérébrales (via GMPc pour NO et récepteurs GABA _A pour le GABA)
Peptides	NPY	Inter-neurones corticaux et neurones de la substance blanche sous-corticale Cortex	Des artérioles intra-cérébrales (récepteurs Y ₁ sur les CMLs)	Des artères intra-cérébrales (via la production de NO)
	VIP, VIP et acétylcholine (DAUPHIN et MACKENZIE, 1995) PHI	Interneurones du cortex		Des artères pie-mériennes et des artérioles intra-cérébrales
	Opioides	?	Des artères intra-cérébrales	Des artères intra-cérébrales

Tableau 2 : Principales caractéristiques de l'innervation intrinsèque des vaisseaux cérébraux.

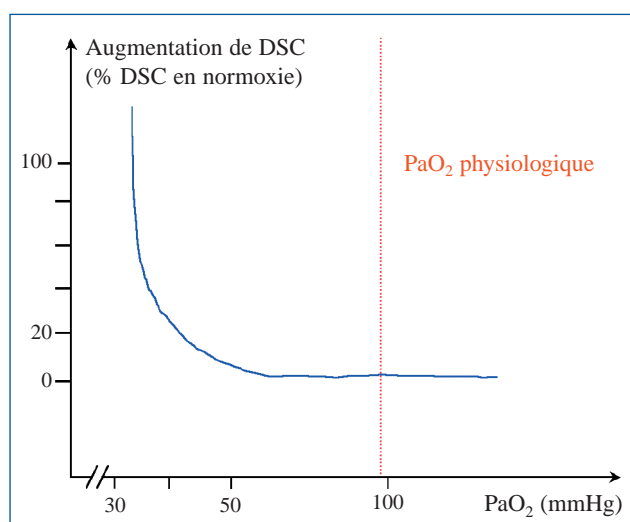


Figure 5 : Effet de la pression artérielle partielle en oxygène (PaO₂) sur la perfusion cérébrale (d'après REIVICH, 1964; PURVES, 1972).

La relation entre le débit sanguin cérébral (DSC) et la pression artérielle partielle en oxygène est une courbe ayant l'allure d'une hyperbole. Lorsque la PaO₂ diminue (hypoxie) et devient inférieure à 50-60 mmHg, le DSC augmente (vasodilatation).

concentration artérielle en oxygène (CaO₂). En effet, $DO_2 = DSC \times CaO_2$.

L'implication d'une innervation intrinsèque a été démontrée récemment (GOLANOV, CHRISTENSEN et REIS, 2001) : une région sous-thalamique (SVA : « Subthalamic Cerebrovascular Area ») est stimulée par l'exposition à une hypoxie et son activation provoque une vasodilatation cérébrale. Cette région est excitée par des neurones, situés dans la partie rostrale et ventro-latérale du bulbe rachidien, sensibles aux variations de PO₂ et à l'origine de la réponse sympathique à l'hypoxie. La SVA se

projetterait sur le télencéphale. La moitié environ de l'hyperémie hypoxique serait due à la mise en jeu de la SVA. Un des autres mécanismes serait l'accumulation de métabolites vasodilatateurs produits par le tissu nerveux dont les protons. Mais cet argument a été infirmé par des études réalisées *in vivo* et *in vitro*. En revanche, l'implication de l'adénosine est admise depuis longtemps. Il semblerait aujourd'hui que l'endothélium sécrète de l'adénosine en cas d'hypoxie modérée et que le parenchyme cérébral ne libère cette molécule qu'en cas d'hypoxie sévère. L'effet vasorelaxant de l'adénosine est dû à l'activation de récepteurs de type A_{2A}. Les prostaglandines vasodilatrices pourraient également intervenir car l'endothélium d'artères cérébrales soumises à une hypoxie libère de la prostacycline qui provoque l'hyperpolarisation des CMLs en activant la gK_{ATP}. Par ailleurs, l'implication du NO, controversée au début des années 1990, est aujourd'hui admise pour les hypoxies sévères. Le NO serait d'origine neuronale. Enfin, les opioïdes dilatateurs contribuent aussi à la dilatation des artérioles des animaux nouveaux nés.

Baisse de l'hématocrite (revue dans HARRISON, 1989)

Lorsque l'hématocrite diminue (anémie, hémodilution), la perfusion cérébrale augmente et vice versa (figure 6).

Le premier mécanisme à l'origine de l'augmentation du DSC quand l'hématocrite diminue est mécanique. En effet, dans ce cas le sang est moins visqueux. Or, d'après la loi de Poiseuille, une diminution de la viscosité provoque une baisse de la résistance à l'écoulement et en conséquence une augmentation passive du débit. Un autre mécanisme, de nature physiologique, intervient également. Il est proche de celui mis en jeu au cours de l'hypoxie car il est dû à une diminution de la CaO₂ qui est corrélée avec une diminution de l'hématocrite.

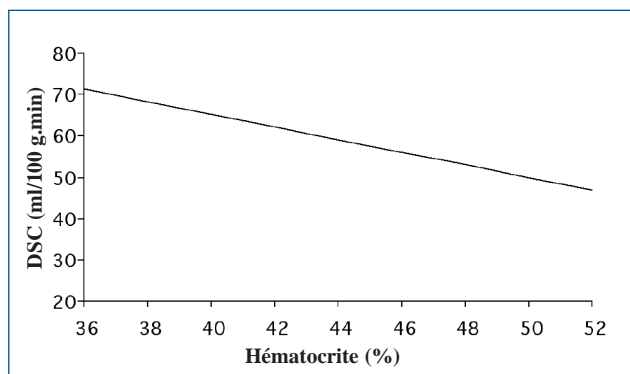


Figure 6 : Effet de l'hématocrite sur la perfusion cérébrale (modifié d'après HARRISON, 1989)

Variation de la pression de perfusion cérébrale : l'autorégulation (revues dans EDVINSSON, MACKENSIE et McCULLOCH, 1993 ; BRIAN, FARACI et HEISTAD, 1996)

Définition

L'autorégulation est la propriété qui permet au DSC de rester constant quand la pression de perfusion cérébrale (PPC) varie dans certaines limites. Ces limites sont dites limites inférieure (50-60 mmHg) et supérieure (130-150 mmHg) de l'autorégulation (figure 7). En dehors des limites de l'autorégulation, le DSC varie de façon linéaire avec la PPC. La PPC est définie comme la différence entre la pression artérielle carotidienne et la pression jugulaire. Dans les conditions physiologiques, la pression du LCR qui s'applique sur la paroi externe des vaisseaux extra-cérébraux est légèrement inférieure à la pression veineuse de sorte qu'elle est négligée. Cela n'est plus vrai en cas d'hypertension intra-crânienne puisque la PPC est alors égale à la différence entre la PAM et la pression intra-crânienne.

Le maintien du débit au cours de l'autorégulation est dû à une augmentation du diamètre des artéioles cérébrales quand la PPC baisse et à une réduction du diamètre de ces vaisseaux quand la PPC augmente. On parle respectivement de vasodilatation et de vasoconstriction cérébrale ou d'une baisse et d'une augmentation de la résistance cérébrovasculaire (RCV).

L'autorégulation est interprétée comme un mécanisme homéostatique qui protège le cerveau d'une hypoxie et d'une hypercapnie tissulaires quand la pression baisse et d'une rupture de la BHE quand la pression de perfusion s'élève.

Mécanismes

Malgré de très nombreuses études, les mécanismes responsables de l'autorégulation du DSC ne sont toujours pas bien compris. Schématiquement, quatre théories sont évoquées : la théorie myogène, la théorie métabolique, la théorie neurogène et la théorie endothéliale. Ces hypothèses ne sont pas exclusives l'une de l'autre.

La théorie myogène fait l'hypothèse que la CML vasculaire réagit aux variations d'un stimulus mécanique dépendant de la PPC.

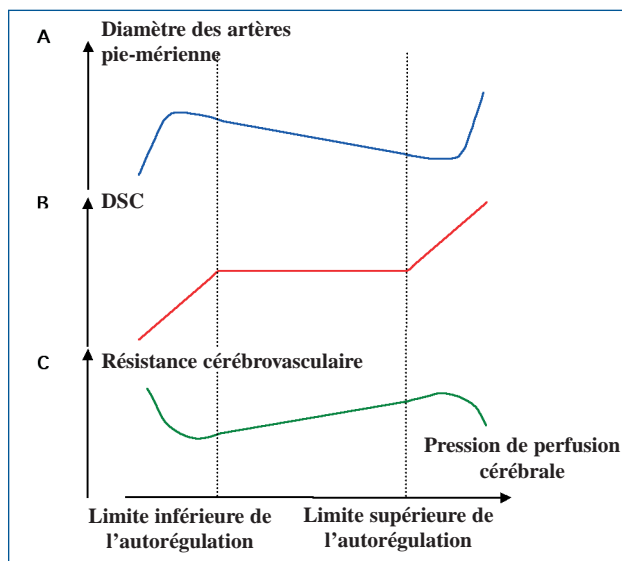


Figure 7 : Effets de la variation de pression perfusion cérébrale sur le diamètre des artères cérébrales (courbe A), le débit sanguin cérébral (DSC) (courbe B) et la résistance cérébrovasculaire (courbe C).

Courbe B : lorsque la pression de perfusion varie dans un intervalle borné par deux limites, dites limite inférieure (environ 50 mmHg) et limite supérieure (environ 150 mmHg) de l'autorégulation, le DSC reste constant. Ce phénomène est appelé autorégulation du DSC. En dehors de l'intervalle, le DSC varie de façon proportionnelle avec la pression de perfusion. Courbe A : l'observation des artères pie-mériennes quand la pression de perfusion varie montre que l'autorégulation est due à une augmentation du diamètre des vaisseaux (vasodilatation) et à une diminution du diamètre (vasoconstriction) quand la pression de perfusion respectivement diminue et augmente. Courbe C : Cette courbe décrit le même phénomène que la courbe A mais il est ici exprimé en terme de résistance à l'écoulement sanguin. En effet, les artères pie-mériennes sont des vaisseaux résistifs : la variation de leur diamètre module la résistance à l'écoulement sanguin. Lorsque les artères pie-mériennes se dilatent, la résistance cérébrovasculaire diminue et inversement.

Elle s'appuie essentiellement sur des expériences réalisées *in vitro* avec des segments isolés de vaisseaux. Elle est surtout adaptée pour expliquer la vasoconstriction en cas d'augmentation de PPC. Les CMLs sont sensibles aux variations de pression transmurale (PTM) qui est égale à la différence entre la pression intra-vasculaire et la pression extra-vasculaire. Ainsi, la diminution de la PTM provoque une relaxation des CMLs d'où une dilatation du vaisseau et inversement en cas d'augmentation de la PTM. En terme de potentiel membranaire des CMLs, ce phénomène correspond à une dépolarisation quand la PTM augmente et à une hyperpolarisation dans le cas contraire. La molécule responsable de la transduction du signal pourrait être l'acide 20 hydroxyeicosatétraoïque (20 HETE) en cas d'augmentation de la PTM. Il s'agit d'un dérivé du métabolisme de l'acide arachidonique sous l'action de certains cytochromes P450. Des travaux récents ont montré que les CMLs sont aussi capables de détecter des variations de force de cisaillement lorsque la PTM est maintenue constante. La force de cisaillement s'exerce tangentiellement à l'endothélium. Elle est due au frottement occasionné par l'écoulement sanguin. Elle est proportionnelle au débit et à la vis-

cosité du sang. Une augmentation de la force de cisaillement sans changement de PTM provoque ainsi une vasoconstriction. Cette contraction du vaisseau ne nécessite pas la participation de l'endothélium. Les variations de force de cisaillement seraient transmises à la couche de CMLs par des intégrines qui sont des protéines transmembranaires en contact avec le cytosquelette des CMLs.

La théorie métabolique permet surtout d'expliquer le maintien du DSC quand la PPC baisse. En effet, elle stipule que l'autorégulation est due dans ce cas à l'accumulation tissulaire d'un métabolite ayant des propriétés vasodilatatrices. Un grand nombre de métabolites ont été proposés comme le CO_2 , les protons, K^+ , Ca^{2+} , l'adénosine ou les prostaglandines. La baisse de la PO_2 tissulaire peut également être à l'origine de l'autorégulation du DSC dans le cas d'une hypotension.

L'implication du CO_2 est peu admise puisque la PCO_2 tissulaire et la PCO_2 du LCR ne varient pas pendant la mise en jeu de l'autorégulation. De plus, l'autorégulation persiste en cas d'alcalose respiratoire. Cependant la capnie influence les limites de l'autorégulation du DSC : la limite inférieure augmente avec la capnie alors que l'inverse se produit pour la limite supérieure. Le pH intracellulaire et la concentration extracellulaire en K^+ ne varient pas lorsque la PAM est abaissée. En revanche, l'autorégulation nécessite l'ouverture de la gK_{ATP} quand la PPC diminue. En ce qui concerne le calcium, des travaux ont montré que l'autorégulation est abolie après administration d'inhibiteurs des canaux calciques qui diminuent la $(\text{Ca}^{2+})_i$. Ces résultats sont cohérents avec une implication du calcium dans la vasoconstriction mise en jeu par une augmentation de la PPC. En revanche, une $(\text{Ca}^{2+})_i$ abaissée ne devrait pas perturber la vasorelaxation induite par une diminution de la PPC. Des études récentes suggèrent également une implication de l'adénosine dans les mécanismes puisque l'application locale d'un antagoniste spécifique des récepteurs $\text{A}_{2\text{A}}$ à l'adénosine supprime la dilatation des artères pie-mériennes. Les prostaglandines dilatatrices semblent intervenir dans l'autorégulation du DSC du nouveau né alors que leur rôle n'est pas démontré chez l'adulte. Par ailleurs, l'autorégulation semble dépendre d'un mécanisme sensible à la PO_2 péri-vasculaire puisque une hyperoxie locale inhibe la dilatation des artères pie-mériennes lorsque la PPC diminue.

Selon l'hypothèse neurogène, l'autorégulation serait due à la mise en jeu de l'innervation de la circulation cérébrale. La rapidité de la mise en place de l'autorégulation est un argument en faveur de cette théorie.

En ce qui concerne l'innervation extrinsèque, il est acquis que l'inhibition du système sympathique déplace la limite inférieure de l'autorégulation vers les basses pressions alors que la stimulation du système induit un déplacement de cette limite vers les hautes pressions. Le système sympathique vasoconstricteur extrinsèque prévient donc la rupture de la BHE en cas d'augmentation de la

PPC. Le baroréflexe a également un rôle protecteur dans ce cas puisque l'interruption du réflexe déplace la limite supérieure de l'autorégulation vers les hautes pressions. Quand la PPC atteint la limite supérieure de l'autorégulation, l'activation du baroréflexe libérerait du NO vasodilatateur et mettrait ainsi fin à l'autorégulation. Par ailleurs, l'innervation sensorielle, via la libération de CGRP, serait impliquée au cours des hypotensions. L'effet vasodilatateur du CGRP nécessiterait l'ouverture de la gK_{ATP} .

Le rôle potentiel de l'innervation intrinsèque a aussi été exploré. Ainsi, la destruction bilatérale du noyau du faisceau solitaire inhiberait l'autorégulation.

Enfin, selon la théorie endothéliale, le changement de PPC serait détecté par l'endothélium qui synthétiserait des substances capables d'influencer la CML sous-jacente. Cette hypothèse repose sur des expériences qui ont montré que la destruction de l'endothélium supprime l'autorégulation du DSC.

Le stimulus mécanique responsable de l'activation de l'endothélium serait une variation de la force de cisaillement. Les substances vasodilatatrices sécrétées par l'endothélium sont le NO, la prostacycline, l'Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) et l'adrénomédulline. L'endothélium synthétise aussi des molécules aux propriétés vasoconstrictrices comme le thromboxane A_2 , et la prostaglandine $\text{PGF}_2\alpha$. Enfin, les endothélines et l'angiotensine II, également libérées par l'endothélium, ont à la fois des effets constricteurs et relaxants via des récepteurs différents. Le NO endothélial interviendrait dans la dilatation des vaisseaux en cas d'hypotension sévère.

Régulation locale : le couplage neurovasculaire ou hyperémie fonctionnelle (revues dans : VILLRINGER et DIRNAGL, 1995)

L'idée que la perfusion cérébrale varie localement avec l'activité des neurones est ancienne (ROY et SHERRINGTON, 1890). La démonstration du couplage neurovasculaire fut cependant faite quatre-vingts ans plus tard avec l'avènement des techniques de mesure de DSC local. Le couplage neurovasculaire fait qu'une augmentation de DSC apparaît dans les secondes qui suivent une activation neuronale. Cette hyperémie existe dans un volume de tissu plus grand que celui dans lequel a lieu l'activation car elle est due à une vasodilatation des artérioles résistives situées en amont des neurones stimulés.

Description hémodynamique du phénomène (figure 8)

Lorsqu'une zone cérébrale corticale est activée, il existe une diminution de la PO_2 qui précède l'augmentation de perfusion cérébrale. Cette hypoxie tissulaire transitoire (*initial dip* en anglais) est due à une augmentation de la consommation locale en oxygène. L'hypoxie disparaît lorsque le débit d'oxygène délivré au tissu augmente du fait d'un accroissement du DSC (environ 2 s après le début de la stimulation). Comme ensuite l'apport d'oxygène

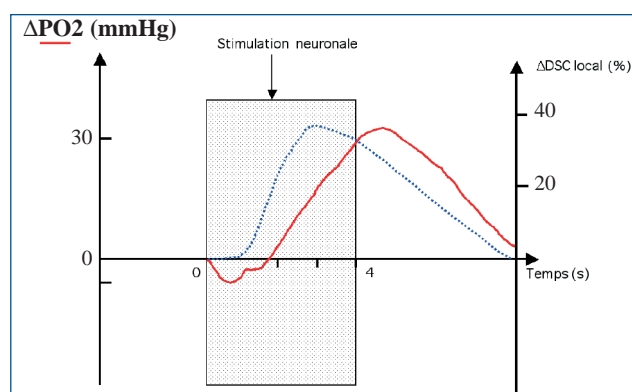


Figure 8 : Evénements hémodynamiques mis en évidence dans le cortex cérébral de rat au cours d'une stimulation somatosensorielle d'un membre antérieur pendant 4 secondes. (ANCES et al., 2001).

L'activation neuronale induit d'abord une diminution de la pression partielle en oxygène dans le cortex cérébral (ΔPO_2 négatif) du fait d'une augmentation de la consommation locale en oxygène. Lorsque deux secondes environ après le début de la stimulation, le débit sanguin cérébral augmente (ΔDSC positif), ΔPO_2 devient positif (hyperoxie tissulaire relative) car la quantité d'oxygène apportée du fait de l'augmentation de perfusion est supérieure à la consommation en oxygène.

(débit) est plus important que la consommation d'oxygène (métabolisme oxydatif), une hyperoxie tissulaire relative peut être mise en évidence.

Le couplage neurovasculaire se traduit aussi par des variations locales de concentrations en hémoglobine oxygénée (HbO_2) et en hémoglobine désoxygénée (Hb). Cependant les résultats diffèrent selon les protocoles et la résolution spatiale des méthodes utilisées. Certaines ont mis en évidence une augmentation de (Hb) dès les premiers instants de la stimulation (MALONEK et GRINVALD, 1996) alors que d'autres auteurs constatent au contraire une baisse de (Hb) pendant l'activation (VILLRINGER et DIRNAGL, 1995). En revanche, il existe un consensus quant à l'existence d'une augmentation de (HbO_2) pendant le phénomène.

Mécanismes (revues dans ANDERSON et NEDERGAARD, 2003)

L'accumulation de métabolites et la mise en jeu de l'innervation intrinsèque ont longtemps constitué les deux hypothèses avancées pour expliquer le couplage neurovasculaire. Depuis peu l'implication des astrocytes a été démontrée.

Hypothèse métabolique

D'après cette hypothèse, les neurones activés libèrent des catabolites vasodilatateurs qui diffusent vers les vaisseaux cérébraux et provoquent leur relaxation. Les catabolites candidats sont les protons, le potassium et l'adénosine. Une diminution de la PO_2 tissulaire peut aussi être invoquée. Quoi qu'il en soit, deux arguments vont à l'encontre de cette hypothèse. Le premier est le délai nécessaire à la libération de métabolites ; il paraît en effet peu compatible avec la rapidité avec laquelle le couplage est mis en place. D'autre part, dès lors que l'hyperémie est

installée pendant la stimulation, la concentration des catabolites diminue (phénomène de *washing out*) et la PO_2 augmente ; le stimulus à l'origine du phénomène devrait disparaître. Toutefois, dans le cadre de cette hypothèse, l'intervention du potassium paraît plausible si les astrocytes se comportent comme les cellules gliales de la rétine. En effet, il a été montré que ces cellules « siphonnent » le potassium libéré du fait de la dépolarisation des cellules neuronales activées. Or, l'augmentation de la concentration en potassium dans les pieds astrocytaires pourrait provoquer une relaxation des microvaisseaux.

Innervation intrinsèque

D'après cette hypothèse, les microvaisseaux corticaux seraient innervés par des neurones intrinsèques contenant des neuromédiateurs ayant un effet vasodilatateur (acétylcholine, VIP, NO, sérotonine et GABA). Ces molécules seraient libérées quand les neurones sont activés en même temps que d'autres neurones voisins n'entrant pas directement en contact avec les vaisseaux. Cette théorie suppose l'existence d'une innervation axonale très dense à proximité des vaisseaux intra-cérébraux. Or ceci n'a jamais été démontré. Dans le cadre de cette théorie, le NO est un neurotransmetteur particulièrement pertinent car il est très diffusible (effet vasodilatateur dans un rayon de 100 μm) et a une demi-vie courte (ESTRADA et DEFELIPE, 1998). Souvent, dans ces neurones, le NO est colibéré avec d'autres neurotransmetteurs (GABA, NPY) et il n'aurait alors qu'un rôle de modulateur dans le couplage neurovasculaire (LINDAUER et al., 1999).

Rôle des astrocytes dans le couplage neurovasculaire du cortex cérébral (ZONTA et al., 2003)

La majorité des synapses corticales ont comme neuro-médiateur un acide aminé excitateur qui est le glutamate. Or, il a été montré récemment que les astrocytes possèdent au niveau de leur membrane cellulaire une variété de récepteurs au glutamate (mGluRs) qui est impliquée dans le couplage neurovasculaire. L'activation de ces récepteurs induit une augmentation de la (Ca^{2+})i dans les astrocytes et cela jusque dans les pieds astrocytaires qui sont en contact avec les microvaisseaux. L'augmentation de la (Ca^{2+})i est ensuite à l'origine de la synthèse d'une molécule vasodilatatrice issue de l'action des cyclooxygénases et/ou du cytochrome P450 sur l'acide arachidonique.

Application : les techniques de neuroimagerie fonctionnelle

Ces quinze dernières années, des progrès considérables ont été réalisés en sciences cognitives avec l'avènement des techniques de neuroimagerie fonctionnelle. Certaines de ces méthodes explorent le fonctionnement cérébral de façon indirecte en étudiant les phénomènes vasculaires associés à la stimulation neuronale c'est à dire le couplage neurovasculaire. Ces approches sont non invasives et donc particulièrement adaptées pour les études chez l'homme. Elles utilisent soit un traceur exogène (tomographie par émission de positons (TEP)) ou au contraire un traceur interne qui est l'hé-

moglobine (spectroscopie dans le proche infra-rouge et imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf)). Comme les veinules contiennent environ 75 % du sang cérébral, les deux dernières méthodes s'intéressent surtout aux conséquences du couplage neurovasculaire sur l'hémoglobine du compartiment veineux.

TEP

La méthode appliquée à la neuroimagerie détermine en fait l'augmentation relative de DSC local associée à une activation neuronale. Elle consiste à injecter au sujet un traceur radioactif qui émet des positons lorsqu'il se désintègre. Le traceur a une demi-vie très courte (quelques minutes). Pour les mesures de DSC, il s'agit le plus souvent d'eau marquée ($H_2^{15}O$) qui diffuse librement dans le parenchyme cérébral. Après l'injection et quand un équilibre de saturation est atteint, la concentration intracérébrale du traceur est fonction du DSC. La concentration du traceur est déterminée par la quantité d'énergie émise lors de la désintégration du traceur. L'énergie provient de la rencontre d'un positon avec un électron du tissu cérébral et elle est libérée sous forme de photons gamma. La détection des photons ainsi que de leur lieu d'émission est réalisée avec des détecteurs disposés circulairement autour de la tête du sujet. Au final, une représentation spatiale de la densité de radioactivité présente dans l'encéphale (tomographie) est obtenue. En comparant la tomographie effectuée chez le sujet au repos avec celle effectuée chez le sujet stimulé, il devient possible d'isoler les variations de débit dues à l'activation neuronale. Enfin, la superposition d'images TEP avec une image anatomique du cerveau permet de situer les variations de débit dans les structures cérébrales.

La résolution spatiale de cette méthode est bonne (3-4 mm). En revanche, sa résolution temporelle, c'est à dire le délai minimal à observer entre deux activations successives de la même région cérébrale, est faible (environ 10 min).

Spectroscopie dans le proche infrarouge (revue dans OBRIG et VILLRINGER, 2003)

Les photons dans le proche infrarouge (longueur d'onde : 700 à 1000 nm) pénètrent plus profondément dans les tissus biologiques que les photons du spectre visible. D'autre part, le tissu cérébral contient HbO_2 et Hb qui sont des chromophores c'est à dire des molécules capables d'absorber des photons avec des longueurs d'onde particulières situées dans le proche infrarouge. L'absorption se traduit par une diminution de l'intensité du faisceau réfléchi. En 1977, il a été montré que la spectroscopie du tissu cérébral cortical est possible à travers l'os crânien intact avec un faisceau dans le proche infra-rouge (JÖBSIS, 1977). Le principe de la mesure est dérivé de la loi de Beer-Lambert. Ainsi, la variation de concentration de chaque chromophore est proportionnelle à l'absorption du rayonnement dédié au chromophore. Cette technique permet donc de déterminer des variations relatives d'(HbO_2) et d'(Hb). Avec cette méthode, l'activation cérébrale se caractérise par une augmentation d'(HbO_2) associée à une diminution d'(Hb).

La spectroscopie dans le proche-infrarouge a la plus grande résolution temporelle (environ 0,5 s) mais sa résolution spatiale est médiocre (quelques centimètres).

IRMf (HEEGER et RESS, 2002)

Il s'agit de la plus récente des trois méthodes. La technique la plus usitée est celle qui utilise le contraste BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) c'est à dire les propriétés magnétiques différentes de HbO_2 et Hb. L'oxyhémoglobine perturbe peu un champ magnétique qui est appliqué au tissu (diamagnétisme) contrairement à l'hémoglobine réduite qui crée une inhomogénéité au sein du champ magnétique (paramagnétisme). Lorsqu'il a plus d'inhomogénéité, l'énergie restituée par le tissu est moindre. Cela se traduit par une image moins intense. Comme pour la TEP, les zones activées par la stimulation sont repérées en comparant des images effectuées en l'absence de stimulation avec celles obtenues pendant la stimulation. Au cours d'une activation neuronale, l'intensité de l'image décroît pendant les tous premiers instants (augmentation d'(Hb)) mais ce phénomène n'est pas toujours décelé. En revanche, lorsque la perfusion augmente, il existe une hyperoxygénation du sang capillaire et veineux qui homogénéise le champ magnétique et qui rend l'image plus intense.

La résolution spatiale (1 mm) et la résolution temporelle (environ 2 s) sont meilleures que celles de la TEP.

• EXEMPLES DE PATHOLOGIES DUES À DES ALTÉRATIONS DE LA RÉGULATION DE LA CIRCULATION CÉRÉBRALE

Il n'est pas dans notre propos d'aborder ici toutes les pathologies liées à un dysfonctionnement de la circulation cérébrale. Deux ont cependant retenu notre attention car elles ont une grande incidence dans la population et parce qu'elles altèrent les deux grandes voies de régulation.

Hypertension artérielle et autorégulation

(PAULSON, STRANDGARRD et EDVINSSON, 1990)

Chez les patients hypertendus chroniques, les limites inférieure et supérieure de la courbe de l'autorégulation du DSC sont déplacées vers les hautes pressions. Ce phénomène est attribué à des modifications structurales de la paroi des vaisseaux cérébraux. La paroi s'hypertrophie au détriment de la lumière vasculaire qui diminue. Au final, les vaisseaux deviennent plus rigides et moins aptes à se dilater. Ces malades peuvent donc moins bien maintenir leur perfusion cérébrale quand la pression artérielle diminue et deviennent plus sensibles à l'ischémie cérébrale. Un traitement précoce contre l'hypertension rend le phénomène réversible.

Maladie d'Alzheimer et couplage neurovasculaire

La démence sénile de type Alzheimer se caractérise par des troubles cognitifs tels qu'une perte de mémoire, une désorientation et une altération de l'attention. L'intensité de ces troubles est d'autant plus importante chez le malade

que le débit sanguin est réduit dans le cortex pariéto-temporal (KEILP et PROHOVNIK, 1995). D'autre part, une dégénérescence des neurones cholinergiques du noyau de Meynert (WHITEHOUSE *et al.*, 1982) et des fibres cholinergiques corticales (GUEULA et MESULAM, 1996) a été mise en évidence chez ces patients. Une diminution des projections des neurones cholinergiques sur les microvaisseaux intra-parenchymateux a aussi été démontrée (TONG et HAMEL, 1999). Or, l'activation de ces fibres nerveuses provoque une dilatation des vaisseaux intra-corticaux via l'activation de récepteurs muscariniques (ELHUSSEINY et HAMEL, 2000). L'altération du contrôle cholinergique neurogène chez les malades pourrait compromettre le couplage neurovasculaire nécessaire à la réalisation de tâches cognitives mais aussi à l'éveil et à l'attention.

• CONCLUSIONS

Les mécanismes de régulation décrits ci-dessus permettent de maintenir les apports cérébraux en oxygène et glucose quand le milieu intérieur est perturbé (hypercapnie, hypoxie, variation de pression artérielle) mais aussi quand la demande métabolique est accrue. Ces mécanismes ne sont toutefois que partiellement connus. Cette connaissance imparfaite est due au fait que les cellules musculaires lisses cérébrovasculaires, effecteurs de la régulation, sont influencées à la fois par les cellules endothéliales, des neurones dont le corps cellulaire est situé en dehors du SNC mais aussi dans le SNC et enfin par les astrocytes.

BIBLIOGRAPHIE

- ANCES BM, BUERK DG, GREENBERG JH, DETRE JA (2001) Temporal dynamics of the partial pressure of brain tissue oxygen during functional forepaw stimulation in rats. *Neurosci. Lett.*, **306**, 106-110.
- ANDERSON CM, NEDERGAARD M (2003) Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. *Trends Neurosci.*, **26**, 340-344.
- BONVENTO G, LACOMBE P, MACKENZIE ET, FAGE D, BENAVIDES J, ROUQUIER L, SCATTON B (1991) Evidence for differing origins of the serotonergic innervation of major cerebral arteries and small pial vessels in the rat. *J. Neurochem.*, **56**, 681-689.
- BRIAN JE, FARACI FM, HEISTAD DD (1996) Recent insights into the regulation of cerebral circulation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **23**, 449-457.
- COHEN Z, BONVENTO G, LACOMBE P, HAMEL E (1996) Serotonin in the regulation of brain microcirculation. *Progress in Neurobiol.*, **50**, 335-362.
- DAHL E (1976) Microscopic observations on cerebral arteries. In: CERVOS-NAVARRO J, BETZ E, MATAKAS F, WÜLLENWEBER R., editors. *The cerebral vessel wall*. New York : Raven Press, 15-21.
- DAUPHIN F, MACKENZIE ET (1995) Cholinergic and vasoactive intestinal polypeptidergic innervation of the cerebral arteries. *Pharmac. Ther.*, **67**, 385-417.
- EDVINSSON L, MACKENZIE ET, McCULLOCH J (1993) Autoregulation. Arterial and intracranial pressure. In: EDVINSSON L, MACKENZIE et McCULLOCH J, editors. *Cerebral blood flow and metabolism*. New-York: Raven Press, 553-580.
- ELHUSSEINY A, HAMEL E (2000) Muscarinic-but not nicotinic-acetylcholine receptors mediate a nitric oxide-dependent dilation in brain cortical arterioles: a possible role for the M5 receptor subtype. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **20**, 298-305.
- ESTRADA C et DEFELIPE J (1998) Nitric oxide-producing neurons in the neocortex: morphological and functional relationship with intraparenchymal microvasculature. *Cereb. Cortex*, **8**, 193-203.
- GILLIAN LA (1974) Blood supply to brains of ungulate with and without a *rete mirabile caroticum*. *J. Comp. Neurol.*, **153**, 275-290.
- GILLIAN LA (1976) Extra- and intra-cranial blood supply to brains of dog and cat. *Am. J. Anat.*, **146**, 237-254.
- GOLANOV EV, CHRISTENSEN JR, REIS DJ (2001) Neurons of a limited subthalamic area mediate elevations in cortical cerebral blood flow evoked by hypoxia and excitation of neurons of the rostrum ventrolateral medulla. *J. Neurosci.*, **21**, 4032-4041.
- GUEULA C, MESULAM MM (1996) Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex*, **6**, 165-167.
- HARRISON MJ (1989) Influence of haematocrit in the cerebral circulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, **1**, 55-67.
- HEEGER DJ, RESS D (2002) What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature Rev.*, **3**, 142-151.
- HEISS WD, GRAF R (1997) Therapeutic window in ischaemic stroke. *CNS Drugs*, **8**, 474-491.
- ITAKURA T, OKUNO T, UENO M, NAKAKITA K, NAKAI K, NAKA Y, IMAI H, KAMEI I, KOMAI N (1988) Immunohistochemical demonstration of vasopressin nerve fibers in the cerebral artery. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **8**, 606-608.
- JÖBSIS FF (1977) Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, **198**, 1264-1267.
- KAPOOR K, KAK VK, SINGH B (2003) Morphology and comparative anatomy of circulus arteriosus cerebri in mammals. *Anat. Histol. Embryol.*, **32**, 347-355.
- KEILP JG, PROHOVNIK I (1995) Intellectual decline predicts the parietal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.*, **36**, 1347-1354.
- LEE TJ, LIU J, EVANS MS (2001) Cholinergic-nitric transmitter mechanisms in the cerebral circulation. *Microsc. Res. Tech.*, **53**, 119-128.
- LINCOLN J (1995) Innervation of cerebral arteries by nerves containing 5-hydroxytryptamine and noradrenaline. *Pharmac. Ther.*, **68**, 473-501.

- LINDAUER U, MEGOW D, MATSUDA H, DIRNAGL U (1999) Nitric oxide: a modulator, but not a mediator, of neurovascular coupling in rat somatosensory cortex. *Am. J. Physiol.*, **277**, H799-H811.
- MALONEK D, GRINVALD A (1996) Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science*, **272**, 551-554.
- MAY A, GOADSBY PJ (1999) The trigeminovascular system in humans: pathophysiology implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **19**, 115-127.
- OBRIG H, VILLRINGER A (2003) Beyond the visible. Imaging the human brain with light. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **23**, 1-18.
- PAULSON OB, STRANDGAARD S, EDVINSSON L (1990) Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, **2**, 161-192.
- PEARCE WJ (1995) Mechanisms of hypoxic cerebral vasodilatation. *Pharmac. Ther.*, **65**, 75-91.
- PURVES MJ (1972) Chap. 9. Regulation of cerebral vessels by oxygen. In: PURVES MJ, editor. *The physiology of the cerebral circulation*. Cambridge : University Press, 232-252.
- REIVICH M (1964) Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics. *Am. J. Physiol.*, **206**, 25-35.
- ROY CS, SHERRINGTON CS (1890) On the regulation of the blood supply of the brain. *J. Physiol. (London)*, **11**, 85-108.
- TONG X, HAMEL E (1999) Regional cholinergic denervation of cortical microvessels and nitric oxide synthase-containing neurons in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, **92**, 163-175.
- TRAYSTMAN RJ (1997) Chap. 14. Regulation of cerebral blood flow by carbon dioxide. In: WELCH MM, CAPLAN LR, REIS DJ, SIESJÖ BK, WEIR B, editors. *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego : Academic Press, 55-58.
- VAUCHER E, TONG XK, CHOLET N, LANTIN S, HAMEL E (2000) GABA neurons provide a rich input to microvessels but not nitric oxide neurons in the rat cerebral cortex: a means for direct regulation of local cerebral blood flow. *J. Comp. Neurol.*, **421**, 161-171.
- VILLRINGER A, DIRNAGL U (1995) Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, **7**, 240-276.
- WHITEHOUSE PJ, PRICE DL, STRUBLE RG, CLARK AW, COYLE JT, DELON MR (1982) Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, **215**, 1237-1239.
- ZHANG ET, MIKKELSEN JD, FAHRENKRUG J, MOLLER M, KRONBORG D, LAURITZEN M (1991) Prepro-vasoactive intestinal polypeptide-derived peptide sequences in cerebral blood vessels of rats: on the functional anatomy of metabolic autoregulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **11**, 932-938.
- ZONTA M, ANGULO MC, GOBBO S, ROSENGARTEN B, HOSSMANN KA, POZZAN T, CARMIGNOTO G (2003) Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nature Neurosci.*, **6**, 43-50.